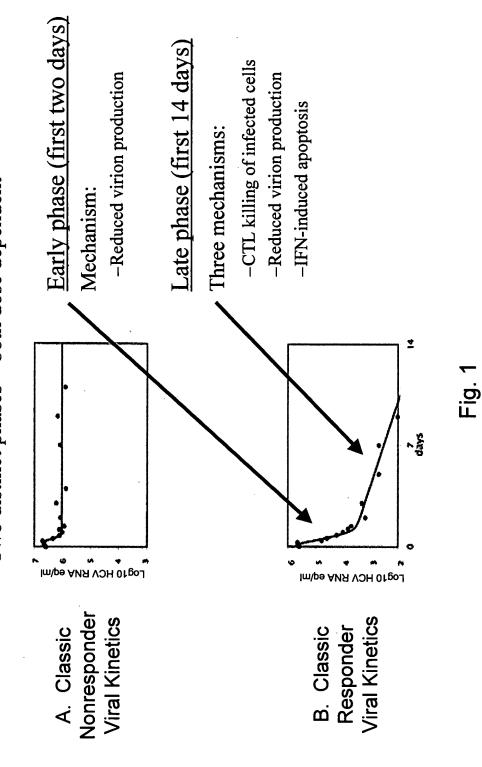
Viral Kinetics During IFN Therapy Two distinct phases – both dose dependent



Phillip A. Patten , *et al.* Express Mail No. EV 332 430 818 US Atty Docket No. 0269us410 Sheet 2 of 7

		82		82	82	82	82	85	85	85	85	85									•								
	••	••			••	••		••	••	••	••	••	••				99	99	55	99	99	99	99	99	99	99	99	9 !	99
	EKF		:	:		D.L	:	DE.	:	:		:	:				Ä.	i.	<u>.</u>	<u>.</u>		<u></u>	 :	Ë.	ij.	, ;	ř.	Ä ;	
0		_ 		S	•	ж 	: S	•	S	:		S	: :				五	:	:	ο.		:	۵.	:	۵.	٥.	Ω.	Ω.	
80	WDE	:	:	EQS.	•	:	.EQS	L:	EOS.	•	•	. EQS	.EQS				LRR	:	S	•	:	:	:	.KS	:	:	:	:	:
	SAA	:	:	:	T	>	:	:	:	:	:	:				160	QKR	н <u>.</u>	ES.	:	편.	н <u>.</u>	K.G	:	:	:	ტ:	•	п
	KNS	<u>.</u>	ō.	ED.	Ö.	ö	ED.	0	ED.	:	Ġ.	ED.	Ö.			Н	TNL	:	:	:	Α	я.	:	H	:	:	:	•	KIF
*	FSI	H	:	:	:	:	:	:	:	•	:	:	:				SFS	ų.	ij	•	ų.	S	:	ij	:	:	:	•	ij
	LENI	i	.: .	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:			*	MRSFSFSTNLOKR	T:::	:	Η.	:	:	:	:	Ι::	:	:	Η.	:
	MOQ	:	H	H	H	:	H	H	H	•	: H		H					•	:	:	•	•	•	•	•			•	:
- •	K EM	H.LI	Ή.	 H.	н.	H.V	н.	н.	H	н.	н.	н.	н.				WR	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
=	FLF	SVLH.	PVLH	SVLH	SVLH	SVLH	SVLH	SVLH	SVLH	SVLH	SA.H	SVLH	SVLH	_	▶	0	SPCSWEVVRAE	Α	Ä.	Α	Α	A.	Α.	Ä.	Α.	Α	Α	A.	A.
_	7QAI	AP	AET.	:	Α	AE	:	:	: :	:	:		:			140	SPC	:	•	:	:	:	:	ŝ	:	:	:	:	:
*	FQK	7			I	. · · ·	Ξ:	Α	A	Α	I	-		_	_		KKK	田.	F+1	田:	· · ·	ы	[1]	<u>ы</u>	IER.	[1]		: 四:	ы
	<u>omrrislfsclkdrhdfrfpoeefdgnhfo</u> k v oai fl ffmmootfnlfstknssaawdetli	o :	o.	ĞH.	Ö.	ď	HO.	DKQ	0	oi :	o.	0	o.			*	YLT		. KE				. ME	:	Ħ:	. ME	. MG	:	:
	EFD	:	! :	:	:	:	:	:	:	:	.:	:	:				ITL	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
40	PQE	•	:	回	:	:	ഥ	:	:	:		:	•				FOR	Ä	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
)FRE	_ເ	ບ :	ຶ	Ŋ	:	:	四		田	Ŋ	GI	Ö			_	/RKY	X.	:	:	:	:	:	:	:	:		:	×.
	DRHI	:	:	:	:	:	:	:	•	•	Υ.		:			120	ILA	•	•	•	Ŧ.	•	•			•			:
*	CLK	Σ	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:				PLMNVDSILAVRKYFQR	Α	四	:	:	田.	н	· 田	田.	豆.	园.	면 :	:
	ILES	PS.	:	Ή.	Б	:	Б	ם.	д :	<u>Р</u>	Ξ.	급:	급:				LMN	:	X	:	:	:	:	χ:	:	:	: :	:	:
	RIS	S	:		:	:	G	:	: :		: :	:	: :			*	EETE	 G	:	:		gg:	:	S	:	:	. IA	:	:
20			:	:	:	•	•		:	•	:	:	:				?	æ	:			₩.		:		:		Σ	:
	MLL	:	:	NALI	MI.	:	H	NALI	H	Σ.	Ι	Ι	NALI				MOE	•	I.G	. I	:	:	: I	s	H	H	Ξ.	: :	
	RTM	I.	SL	.AL	Ι.	:	.AL	.AL	AI.		.AL	.AL	AI.			100	ACV	:	:	:	. Y L M	:	:		:	:	:	:	:
*	GHF	NO.	S	z.	SN.	:	RN.	Z	z	NN.	Z	N.	z				IDLE	:	:		:	:	•			•	:	: z	:
	PHSI	:	:	:	:	:	:	•	:	:	:	:	:				N N	ij	ij	ij	ij.	. i.	ij	ij	ij	:	ij.	ij	į
	CDLPQTHSLGHRRTMMLLA	EDN	:	:			RNALI	•		.N.SMNLM	NALI	NALI	:			*	YIELFQQMNDLEACVMQEVC	$\mathtt{cr.x.r.r.r.r.EF}$	Υ.	STYLI	χ.	Υ.	Υ.	DL.	7	:	T	ST.Y.L.N.	ST.N.L.
	S	:	:	:	:	:	:	•	:	Z.	:	:	:				ΧI	CI	Ţ.	ST	Ë	Ħ.	ST.	:	ST.	:	:	ST	$_{ m LL}$
	••	••			••	••	••		 د	ä	•••	 മ	٠٠ م				••	••	••	••	••	••	••	••	 م	 დ	••	 മ.	 Ω
		a la	я 2b	a 4b	S S	9 m	7	ж 8р	a 10a	э 14a	a 16	a 17b						ı la	4 2b			9		4 8Ъ	a 10a				4 21b
	B9X11	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa				B9X11	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa	hIFNa 	hIFNa
	Д	၎	၎	Ч	Ч	Ч	၎	ď	ִּב	Ч	ק	Д.	Ч				Ω	c	-	Ч	Ч	c	ď	q	,c	모	d.	⊂ .	ď

Fig. 2

84 84 : FYIELFQQMNDLEACVMQEVGVEETPLMNVDSILAVRKYFQRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166 : CDLPQTHSLGHRRTMMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFRFPQEEFDGNHFQKVQAIFLFYEMMQQTFNLFSTKNSSAAWDETLLEK hIFNa-14a : .N.S....NN...L..M.....P......E.....E....Q...A...SVLH....... 80 9 * 40 * B9X14 B9X14

Fig. 3

Fig. 4

	α α		9	y
	•• ••		1	7
	LLEK		五 …	331 . 0
80	VDET		KLRR	
	SSAAV	160	ILOKI	
*	TKNS		FST	
	NLES	*	IRSES	
	TOOTE		MEIN	
9	XEL]		VEVVE	
	AIFLI SV.	140	SPCAV	
*	ZKVQ/		3KKY!	
	GHHE .NQ.	*	LYLT	2
	EEFD.		RRIT	_
40	GFPE EQ		RKYF	
	RHDE	120	ILAV	
*	CLKD		INVDS	[i
	LMAQMRRISPFSCLKDRHDFGFPEEEFDGHHFQKVQAIFLLYELIQQTFNLFSTKNSSAAWDETLLEK:	*	IAL	E C
_	QMRR1		/GVEE	
5	MLMA	0	VIQE	
	RRTLI	100	LEAC	
*	SLSN.		OMINI	_
	9X25 : CDLPQTHSLSNRRTLMLMAQMRRISPFSCLKDRHDFGFPEEEFDGHHFQKVQAIFLLYELIQQTFNLFSTKNSSAAWDETLLEK : IFNa-14a : .N.SN	*	FYIELFQQMNNLEACVIQEVGVEEIALMNVDSILAVRKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166	
	.4a			7
	39X25 1IFNa-1		39X25	TENS-110

Fig. 5

BLOSUM62 SUBSTITUTION MATRIX

*	-4	-4	-4	-4	4-	-4	4-	4-	-4	-4	4-	4-	4	4-	4-	4-	4-	-4	4-	4	4-	4	-4	1
×	0	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-2	0	0	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-4
7	-1	0	0	1	-3	3	4	-2	0	-3	-3	1	-1	٠-	-1	0	-1	-3	-2	-5	1	4	-1	4
8	-5	-1	3	4	-3	0	1	-1	0	-3	-4	0	-3	£-	-5	0	-1	-4	-3	-3	4	1	-1	4-
>	0	-3	-3	-3	-1	-2	-2	-3	-3	3	1	-2	1	-1	-5	-5	0	-3	-1	4	-3	-5	-1	4-
\	7-	7-	7-	£-	-2	-1	-5	-3	2	-1	-1	7-	-1	8	-3	7-	-5	7	2	1-	-3	7-	-1	4-
3	-3	-3	-4	-4	-5	-2	-3	-2	-2	-3	-2	-3	-1	1	-4	-3	-2	11	2	-3	-4	-3	-2	-4
-	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	-2	-2	-1	-1	-1	-1	-5	-1	-	2	-2	-2	0	-1	-1	0	4
S	1	-1	1	0	-1	0	0	0	-1	-5	-5	0	-1	-5	-1	4	1	-3	-5	-5	0	0	0	4
Д	-1	7-	-5	-1	-3	-1	-1	-5	-5	-3	-3	-1	-2	-4	7	-1	-1	-4	-3	-2	-2	-1	-2	4
4	-5	€-	£-	-3	-2	-3	-3	-3	-1	0	0	-3	0	9	4-	7-	-5	1	3	-1	-3	-3	-1	4
Σ	-1	-1	-5	-3	-1	0	-5	-3	-5	1	2	-1	2	0	-5	-1	-1	-1	-1	1	-3	1	-1	-4
×	-1	7	0	-	-3	1	1	-5	-1	-3	-5	2	-1	۴-	-1	0	-1	-3	-5	-5	0	1	-1	-4
_	-1	7-	-3	-4	-1	-5	-3	-4	-3	2	4	-5	2	0	٤-	-5	-1	-5	-1	1	4-	-3	-1	4
H	-1	-3	-3	-3	-1	-3	-3	-4	-3	4	7	-3	1	0	ڊ-	-5	-1	-3	-1	3	-3	-3	-1	4-
I	-5	0		-1	-3	0	0	-5	8	۴-	۴-	-1	-5	7	-5	7	-5	-5	2	جع	0	0	-1	4
ט	0	-5	0	1-1	-3	-5	-5	9	-5	4-	4-	-5	-3	ن	-5	0	-5	-5	-3	-3	-1	-5	-1	4
Ш	-1	0	0	7	-4	2	2	-5	0	۴-	-3	1	-5	-3	-1	0	-1	-3	-5	-5	1	4	-1	4
0	-1	1	0	0	-3	2	2	-5	0	-3	-5	1	0	-3	-1	0	-1	-2	-1	-5	0	3	-1	4
U	0	£-	-3	-3	6	-3	-4	-3	-3	-1	-1	-3	-1	-5	-3	-1	-1	-2	-5	-1	-3	-3	-5	4-
٥	-5	-2	1	9	-3	0	2	-1	-1	-3	4-	-1	-3	-3	-1	0	-1	-4	-3	-3	4	7	-1	4-
Z	-5	0	9	1	-3	0	0	0	1	-3	-3	0	-5	-3	-5	1	0	-4	-2	-3	3	0	-1	4-
8	-1	5	0 ;	. -2	-3	1	0	-5	0	-3	-2	2	-1	-3	-5	-1	-1	-3	-2	-3	-1	0	-1	4-
A	4	-1	-5	-5	0	-1	-1	0	-2	-1	-1	-1	-1	-5	-1	-	0	٠-	-5	0	-5	-1	0	4
	4	~	Z	۵	U	0	ш	ט	I	I	1	¥	Σ	L	۵	S	┙	3	>	>	8	7	×	*

Ą.

8 8

II

വ

Ŋ

9

0

9

9

-12

Q

S

വ

Ŋ

~

9

7

ဖ

ဖ

ω

Ŋ

ဖ

Ŋ

4

Ø